

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ И РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Л.Н. Журавлева

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

INTERFERON SYSTEM IN PREMATURE NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA AND RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

L. N. Zhuravleva

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Реферат

Представлены литературные данные по изучению интерферонов- α и γ у детей. Собственные результаты исследования недоношенных новорожденных с пневмониями показали недостаточность выработки альфа-ИФН и гамма-ИФН. Изменения интерферонов- α и γ у недоношенных новорожденных детей зависят от тяжести инфекционного процесса в трахеобронхиальном дереве. Способность лимфоцитов к продукции гамма-ИФН в первые семь дней жизни находится в прямой корреляционной зависимости от гестационного возраста.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, диагностика, недоношенные дети, интерферон, иммунитет.

Abstract

The literature data of interferon status in children are presented. Our own results of investigation of preterm neonates with pneumonia have showed insufficient production of alpha-IFN and gamma-IFN. The changes in the interferon status in premature newborns depend on the severity of the infectious process in the tracheobronchial tree. The ability of lymphocytes to produce gamma-IFN during the first seven days of life is in direct correlation with the gestational age.

Key words: newborns, pneumonia, diagnosis, premature infants, interferon, immunity.

На современном этапе проблема инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы у новорожденных является актуальной, что связано с высоким уровнем заболеваемости и частоты осложнений у детей грудного возраста и новорожденных. По литературным данным развитие пневмоний у новорожденных, во многом связано с особенностями иммунологической резистентности новорожденных [1,2].

Система иммунитета в периоде новорожденности и в постнатальном периоде находится в состоянии физиологической супрессии. Имеет место повышенное число Т-лимфоцитов, преимущественно Т-супрессоров (CD8). Из-за слабой экспрессии молекул взаимодействия CD40L на Т-лимфоцитах значительно снижена их кооперация с В-лимфоцитами, что приводит к слабой способности последних к образованию антител. Биологический смысл супрессии иммунных реакций у новорожденных и в постнатальном периоде заключается в предупреждении риска развития тяжелых иммунопатологических реакций при массивном контакте ребенка с антигенами окружающей среды [3, 4, 5].

Установлено, что иммунная система человека находится в неразрывной связи с системой интерферона. В настоящее время иммуномодулирующее действие интерферонов хорошо изучено. Так, интерферон- α

способствует увеличению числа Fc-рецепторов на мембранах макрофагов, что необходимо для осуществления фагоцитарной функции и антителозависимой цитотоксичности этих клеток. Интерферон- β ингибирует Т-супрессоры. В противоположность ему интерферон- γ активирует эти клетки и инициирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа. Интерфероны- α и - γ воздействуют на активность естественных киллеров. Под действием интерферонов- α и - β происходит усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, а под действием интерферона- γ – усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса. Это, в свою очередь, приводит к увеличению активности антигенпрезентирующих клеток, усилению активации Т-хелперов, возрастанию цитотоксичности моноцитов, повышению секреции фактора некроза опухоли и ИЛ-2 [6, 7]. По литературным данным в большей степени эти нарушения присутствуют у недоношенных детей первого года жизни, в том числе с очень низкой массой тела при рождении. Так, при развитии тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмония, менингит, сепсис) у этих детей наряду с низкими показателями практически всех звеньев иммунитета отмечена слабая способность к продукции клетками периферической крови интерферонов- α и - γ по сравнению с условно здоровыми детьми того же

гестационного возраста и здоровыми доношенными детьми [8, 9, 10].

Также одним из важных свойств интерферонов является способность препятствовать внутриклеточной репликации вирусов, активируя ответ клетки на вирусное инфицирование. Интерферон запускает в клетках каскад биохимических реакций, приводящих к подавлению синтеза вирусных белков, а также к подавлению сборки и выхода вирусных частиц и активации процесса апоптоза инфицированной клетки [11, 12, 13].

Исходя из вышеприведенных данных, можно сделать вывод о недостаточном изучении системы интерферона у новорожденных с пневмониями. Проблемным вопросом также является лабильность иммунологических показателей, зависящих не только от гестационного возраста, вида патологии, преморбидного фона.

Целью нашего исследования было изучить интерфероновый статус у недоношенных новорожденных с пневмониями и респираторным дистресс-синдромом и их матерей и обосновать рациональные способы иммунотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось в 2014-2017 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Под нашим наблюдением находилось 46 новорожденных с пневмониями (24 детей с врожденной пневмонией и 22 ребенка с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией) и их матери, группу сравнения составили 20 «условно здоровых» недоношенных новорожденных без патологии респираторного тракта.

Объектом иммунологического исследования была периферическая кровь новорожденных детей и их матерей. Также мы определяли сывороточный интерферон (ИФН), альфа- и гамма-ИФН. Исследование венозной крови у новорожденных осуществляли на 2-8 сутки жизни.

Осуществлялся тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой группе было 46 новорожденных ребенка с пневмониями (24 ребенка с врожденной пневмонией и 22 ребенка с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией), у которых в раннем периоде адаптации отмечалась дыхательная недостаточность. Гестационный возраст составлял 28–36 недель, масса тела при рождении 960–2480 г, длина тела от 37 до 46 см. Мальчиков было 29, девочек – 17. Все дети

исследуемой группы родились от осложненно протекавших беременностей (угроза прерывания, кольпит, токсикоз в 1 триместре, анемия, гестоз, эпизоды острых инфекционных болезней и обострение хронических воспалительных заболеваний). В 38 случаях (82,61%) встречались такие осложнения, как фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия, длительный безводный промежуток, первичная слабость родовой деятельности, потребовавшая медикаментозной стимуляции, обвитие пуповины вокруг шеи плода. Роды были самостоятельными в 15 случаях (35,13%), оперативными – кесарево сечение по поводу (недоношенность, тяжелый гестоз, преэклампсия, слабость родовой деятельности и т.д.) – в 24 случаях (64,87%).

Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $4,6 \pm 0,57$ балла, на 5-й минуте жизни у 19 детей было $5,9 \pm 1,1$ балла, а 27 детей находились на ИВЛ (искусственной вентиляции легких) на 5 минуте. Все новорожденные дети данной группы родились в тяжелом или средней тяжести состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью и перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, и нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий и интенсивной терапии уже в родильном доме. 27 детей были взяты на ИВЛ сразу после рождения, а 12 детей были взяты на ИВЛ в течение первых суток из-за нарастания дыхательной недостаточности, и находились на вспомогательной вентиляции средней длительностью $14,59 \pm 3,4$ дня, они получали инфузионную и посиндромную медикаментозную терапию с учетом кислотно-щелочного состояния, гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови. В клинической картине часто наблюдались признаки нарушения деятельности ЦНС: синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, угнетения нервной деятельности, гипертензионно-гидроцефальный или судорожный синдром. По мере стабилизации витальных функций организма все дети были переведены в УЗ «Витебский детский областной клинический центр».

В группу сравнения (контрольную) группу вошли «условно» здоровые недоношенные (34–36 неделя гестации) новорожденные дети ($n=20$) без признаков неонатальной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 34–36 неделю, масса тела при рождении 1770–2490 г, длина от 42 до 47 см. Мальчиков было 12, девочек 8. 13 детей (65%) родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Неблагоприятное течение такой беременности и осложнения в родах отмечались у 11 женщин (55%). Средняя оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте жизни $6,1 \pm 0,45$ балла, на 5-й минуте жизни $7,1 \pm 0,3$ балла. Несмотря на более высокую оценку по шкале Апгар к 5-й минуте жизни, признаки нарушения неврологического статуса (церебральная ишемия I-II ст, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбуди-

мости) отмечались в первые сутки жизни у всех детей. Маловесными к гестационному сроку родились 5 детей. Всем детям с отклонениями в неврологическом статусе и другими состояниями в раннем периоде адаптации создавался охранительный режим, проводилась гемостатическая терапия, витаминотерапия, по показаниям были назначены ноотропные препараты.

У всех новорожденных из контрольной группы новорожденных, имевших отклонения в раннем периоде адаптации на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния, положительная неврологическая динамика в течение первых 7-8 дней жизни. 17 детей были переведены на второй этап выхаживания в УЗ «Витебский детский областной клинический центр». 3 детей были выписаны на амбулаторный этап наблюдения в удовлетворительном состоянии в возрасте 7-9 суток жизни.

при рождении. По остальным показателям достоверной корреляции не выявлено.

Также нами было проанализировано содержание интерферонов у 32 матерей недоношенных детей (20 пациенток, дети которых имели пневмонии в неонатальном периоде, и 12 женщин, родивших «условно здоровых» недоношенных детей).

У женщин обеих групп была выявлена сниженная способность лейкоцитов периферической крови к продукции альфа- и гамма-интерферонов, и содержание сывороточного ИФН также было снижено по сравнению с нормативными показателями. Данные изменения в состоянии интерферонового статуса недоношенных новорожденных и их матерей можно объяснить особенностями регуляции ИФН-продуцирующей функции лейкоцитов в условиях преждевременных родов и предшествующих им осложнений беременности.

Таблица 1. Уровень интерферонов у недоношенных детей контрольной и исследуемой групп

Показатели	Дети с пневмониями в неонатальном периоде (n=46)	Контрольная группа (n=20)
Сывороточный ИФН	18,1±6,4	15,2±2,7
Гамма-ИФН	12,3±4,6	39,2±9,2
Альфа-ИФН	23,8 ±5,4	37,3±7,4

В результате проведенных исследований выявлено, что способность лейкоцитов крови условно здоровых недоношенных новорожденных при рождении и в первые семь дней жизни по сравнению с недоношенными новорожденными с патологией респираторного тракта воспалительной природы характеризуется более низкими показателями к продукции альфа- и большей степени гамма-ИФН. Уровень сывороточного ИФН не имеет существенных различий. Так, у недоношенных детей исследуемой группы способность к продукции гамма-ИФН составила 12,3±4,6 МЕ по сравнению с 39,2±9,2 МЕ в группе условно здоровых доношенных детей, альфа-ИФН - 23,8 ±5,4 МЕ и 37,3±7,4 МЕ. В течение последующих дней при стабилизации состояния и улучшении клинико-лабораторных показателей у детей исследуемой группы наблюдалось постепенное повышение продукции гамма-ИФН и альфа-ИФН, но в возрасте 8-15 дней эти показатели все еще отличаются от показателей интерферонов у детей контрольной группы.

При анализе корреляционных связей у новорожденных с пневмониями нами установлена достоверная зависимость от гестационного возраста только показателей гамма-ИФН в первые семь дней жизни; коэффициент корреляции равен 0,55. Одновременно выявлена прямая корреляция гамма-ИФН с массой тела

Проведенные нами исследования выявили, что изучаемые показатели ИФН статуса недоношенных новорожденных, особенно, гамма-ИФН, находятся в тесной зависимости от состояния здоровья матерей, течения беременности и родов. Так, наличие у матерей условно здоровых недоношенных детей значительно отягощенного акушерского и соматического анамнеза, острых респираторных инфекций и обострения хронических воспалительных заболеваний в период беременности сопровождалось достоверным увеличением способности лимфоцитов пуповинной крови к продукции гамма-ИФН, которая составила 78,2±24,6 МЕ против 45,4±4,2 МЕ у детей с относительно благоприятным материнским анамнезом. Можно полагать, что подобные изменения в продукции интерферона являются отражением хорошей и достаточно эффективной защитной реакции организма.

В крови матерей новорожденных, которые имели воспалительную патологию дыхательной системы в неонатальном периоде, альфа-ИФН составил 31,6±8,1 МЕ против 72,3±20,4 МЕ у матерей незаболевших новорожденных и гамма-ИФН - 27,2±7,2 МЕ против 41,3±5,6 МЕ.

Взаимосвязь этих изменений с высоким риском развития инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденных позволила нам рассматривать их как

Таблица 2. Показатели интерферонового статуса у матерей после преждевременных родов

Показатели	Матери детей с пневмониями	Матери «условно здоровых» недоношенных
Сывороточный ИФН	21,3±4,6	15,2±2,7
Гамма-ИФН	27,2±7,2	41,3±5,6
Альфа-ИФН	31,6±8,1	72,3±20,4

прогностически неблагоприятные факторы по заболеваемости недоношенных детей в неонатальном периоде.

Наши исследования показали, что в условиях инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательного тракта изменения интерферонового статуса у недоношенных новорожденных детей зависят от тяжести инфекционного процесса. Так, у детей, страдающих пневмониями без выраженной дыхательной недостаточности и не находящихся на вспомогательной вентиляции легких, которые имели благоприятное течение заболевания в анамнезе, наблюдалась повышенная способность к продукции гамма-ИФН при отсутствии изменений со стороны альфа-ИФН ($26,2 \pm 6,2$ МЕ и $35,3 \pm 8,1$ МЕ соответственно) и сыровоточного интерферона. В то же время, по мере нарастания тяжести заболевания, изменения интерферонового статуса характеризовались снижением способности лейкоцитов к продукции гамма-ИФН и в меньшей степени альфа-ИФН по сравнению как с пациентами с благоприятным течением заболевания, так и с условно здоровыми детьми.

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных недоношенных детей в неонатальном периоде наблюдается сниженная способность к продукции лейкоцитами пуповинной и периферической крови гамма-интерферона и тенденция к снижению альфа-ИФН при одинаковом уровне сыровоточного интерферона.

2. Способность лимфоцитов к продукции гамма-ИФН в первые семь дней жизни находится в прямой корреляционной зависимости от гестационного возраста.

3. Изменения интерферонового статуса у недоношенных новорожденных детей зависят от тяжести инфекционного процесса в трахеобронхиальном дереве.

4. Прогностически неблагоприятным по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний легочной системы у недоношенных является снижение показателей альфа и гамма-интерферонов в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зосимов, А.Н. Детская пульмонология. Принципы терапии. / А.Н. Зосимов, В.К. Ходзицкая, С.А. Черкасов // М.: Эксмо, 2008. – С. 187 – 189.
2. Ygberg, S. The developing immune system – from foetus to toddler / S. Ygberg, A. Nilsson // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 101. – №2. – P. 120 – 127
3. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
4. Barton, L. Causes of death in the extremely low birth weight infant/ L. Barton, J.E. Hodgman, Z. Pavlova // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 103. – №2. – P. 446-51.
5. Малиновская, В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии / В.В. Малиновская // М: Медицина, 1996. – С. 117 – 134.
6. Fensterl, V. Interferons and viral infections / V. Fensterl, G.C. Sen // *Biofactors*. – 2009. – Vol. 35. – №1. – P. 14 – 20.
7. Nissen, M.D. Congenital and neonatal pneumonia/ M.D. Nissen // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2007. – V. 8. – №3. – P. 195 – 203.
8. Duke, T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – Vol. 5. – P. 90-94.
9. Alsharifi, M. Interferon type-I responses in primary and secondary infections / M. Al-sharifi, A. Müllbacher, M. Regner // *Immunol. Cell Biology*. – 2008. – Vol. 86. – №3. – P. 239 – 245.
10. Зенина, О.М. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у детей раннего возраста при проведении профилактики респираторной инфекции в закрытом коллективе / О.М. Зенина, М.В. Кушнарева, Е.С. Кешишян // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. – 2014. – №59 (5). – С. 56 – 57.
11. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы / Ф.И. Ершов, О.И. Иселев // Москва: ГЭОТАР, 2005. – 368 с.
12. Sherman, M.P. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia / M.P. Sherman, B.W. Goetzman, C.E. Ahlfors // *Pediatrics*. – 1980. – Vol. 65. – №2. – P. 258 – 63.
13. Kushnareva, M. The use of intravenous immunoglobulins in premature newborn children in hardware lung ventilation / M. Kushnareva, E. Vetrova, G. Demytyeva // *Int. J. Medical Science*. – 2014. – Vol. 5. – №2. – P. 23 – 25